

特開平11-165062

(43)公開日 平成11年(1999) 6月22日

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	F I	
B 0 1 J 19/00		B 0 1 J 19/00	Z
B 0 1 D 29/46		B 0 1 D 29/46	A
B 0 1 F 3/08		B 0 1 F 3/08	A
B 0 1 J 13/00		B 0 1 J 13/00	A

審査請求 有 請求項の数 8 O L (全 7 頁)

(21)出願番号 特願平9-331506

(22)出願日 平成9年(1997)12月2日

(71)出願人 591031360

農林水産省食品総合研究所長

茨城県つくば市観音台2丁目1-2

(71)出願人 597168413

菊池 佐二

茨城県竜ヶ崎市久保台4-1-10-2-506

(72)発明者 菊池 佐二

茨城県竜ヶ崎市久保台4-1-10-2-506

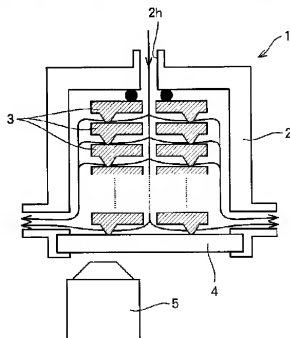
(74)代理人 弁理士 小山 有 (外1名)

(54)【発明の名称】 積層マイクロチャネルアレイ装置並びに同装置を用いた濾過・分級方法及びエマルションの製造方法

(57)【要約】

【課題】 従来のマイクロチャネルアレイ装置では、多量の液体を一度に処理できない。

【解決手段】 光学研磨されたシリコン単結晶基板3の表面に、貫通孔11を有する凹部6と、この凹部6を取り囲む土手部8を形成し、この土手部8の突出表面に、微細加工等によって微細な多数の溝10を刻設し、同一加工した複数の基板3の向きを揃えて密着して積層することで、各密着部に多数の微細流路が形成されるようにする。そして貫通孔11を通して液体を供給し、微細流路を流通させることで、エマルションを製造し、または粒子分散液の濾過・分級を行う。この際、所定側端部の基板3を透明板4に密着させ、光学観察装置5で微細流路内の流れを観察しつつ行う。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 複数の基板の向きを揃えて密着状に積重ね、密着面に多数の微細な液体流路を形成するようにした積層マイクロチャネルアレイ装置であって、前記基板の表面には、液体供給口に連通する凹部と、この凹部を取り囲み且つ突出表面に多数の微細な溝を備えた土手部が形成されるとともに、この基板の表面を他の基板の裏面に密着させた状態で、前記土手部の溝によって前記凹部内と凹部外を連通する微細な液体流路が形成されるようにしたことを特徴とする積層マイクロチャネルアレイ装置。

【請求項2】 請求項1に記載の積層マイクロチャネルアレイ装置において、前記液体供給口への連通手段は、凹部内に穿設された貫通孔によって構成され、複数の基板を密着させて積重ねた状態で、各基板の凹部同士が前記貫通孔によって連通状態となり液体供給口に連通することを特徴とする積層マイクロチャネルアレイ装置。

【請求項3】 請求項1又は請求項2に記載の積層マイクロチャネルアレイ装置において、前記基板は、シリコン単結晶にて形成されることを特徴とする積層マイクロチャネルアレイ装置。

【請求項4】 請求項1乃至請求項3に記載の積層マイクロチャネルアレイ装置において、前記複数の基板のうち、所定側の一番端の基板の表面側が密着する部分を透明板にすることを特徴とする積層マイクロチャネルアレイ装置。

【請求項5】 請求項1乃至請求項4に記載の積層マイクロチャネルアレイ装置を用いた濾過・分級方法であって、前記流体流路に粒子浮遊液を流通させて粒子の分別を行うことを特徴とする積層マイクロチャネルアレイ装置による濾過・分級方法。

【請求項6】 請求項5に記載の積層マイクロチャネルアレイ装置による濾過・分級方法において、前記多数の流体流路のうち、少なくとも一部の流体流路の分別過程を光学的に観察しつつ濾過・分級を行うことを特徴とする積層マイクロチャネルアレイ装置による濾過・分級方法。

【請求項7】 請求項1乃至請求項4に記載の積層マイクロチャネルアレイ装置を用いたエマルションの製造方法であって、前記流体流路を通して第1の液体を前記凹部内から凹部外に送り出し、凹部外に供給され且つ前記第1の液体に溶け合わない第2の液体中に分散させることを特徴とする積層マイクロチャネルアレイ装置によるエマルションの製造方法。

【請求項8】 請求項7に記載のエマルションの製造方法において、前記多数の流体流路のうち、少なくとも一部の流体流路のエマルション製造過程を光学的に観察しつつエマルションの製造を行うことを特徴とするエマルションの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、濾過・分級またはエマルションの製造に適用したマイクロチャネルアレイ装置並びに同装置を用いた濾過・分級方法及びエマルションの製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】粒子の濾過・分級或いはエマルションの製造のため従来からミリボア、ニュークリボア等のフィルタ膜が用いられているが、これらのフィルタ膜のボアの形状、サイズは均一でないため、分離能や作製されるエマルションの粒子サイズの均一性等の性能は不十分である。また濾過・分級の過程、またはエマルションの製造過程は直接観察できないため、ボアの閉塞やボアの狭小化等のフィルタ膜の性能劣化等は、圧損の増加や、作製物のサイズの変化等から開口的にしか把握できない。

【0003】そこで、上記の不具合を無くするため、本発明者は、半導体微細加工技術を用いて基板に溝を微細加工し、この基板を透明板で覆って微細流路を形成する方法を開発している。（特公平2-130471号、特許第253207号）

この技術によって微細流路の形状、サイズを均一化することができ、また透明板を介して流路内の実際の流れを直接観察することが可能になるとともに、微細流路の径と長さの比、間隔、出入口の形状等を目的に合致してデザインすることも可能になった。そしてこの技術は、細胞の分画（特許第2685119号）及びエマルションの作製（特願平8-13882号）に応用されている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、上記改良技術では、微細流路の数がフィルタ膜のボアの数に較べて少ないため、処理できる量が少ないという問題がある。

【0005】

【課題を解決するための手段】上記課題を解決するため本発明は、微細流路の形状及びサイズの均一性、直接観察可能という利点を保ちつつ、微細流路の数を増加させることで一度に処理できる量を増やし、改良技術の実用性を高めることを目的とし、複数の基板の向きを揃えて密着状に積重ね、密着面に多数の微細な液体流路を形成するような積層マイクロチャネルアレイ装置を構成し、基板の表面には、液体供給口に連通する凹部と、この凹部を取り囲み且つ突出表面に多数の微細な溝を備えた土手部を形成した。そしてこの基板の表面を基板の裏面に密着させると、土手部の溝によって凹部内と凹部外が連通する微細な液体流路が形成されるようにした。このように複数の基板を密着して積重ね、各密着面に微細な流体流路が形成されるようにすれば、流体流路の数が増え、同時に処理できる量が増える。

【0006】ここで、前記液体供給口に連通する手段を、凹部内に穿設される貫通孔によって構成し、複数の

基板を密着させて積重ねた際、各基板の凹部同士が貫通孔によって連通状態となり液体供給口に連通するようにすれば、シンプルな形態にすることができる。

【0007】また、前記基板として、シリコン単結晶にて形成すれば、本発明を最も容易に実施することができる。そして、前記複数の基板のうち、所定側の一番端の基板の表面側が密着する部分を透明板にすれば、透明板を通して流体流路を直接観察することができ、適切な処置がとれる。

【0008】また本発明に係る濾過・分級方法として、上記のような積層マイクロチャネルレイ装置を用いて、流体流路に粒子浮遊液を流通させて粒子の分別を行うようにした。この際、例えば前記透明板を通して、少なくとも一部の流体流路の分別過程を光学的に観察しつつ濾過・分級を行えば、濾過・分級の制御を適切に行える。

【0009】また本発明に係るエマルションの製造方法として、上記のような積層マイクロチャネルレイ装置を用いて、流体流路を通して第1の液体を前記凹部内から凹部外に送り出し、凹部外に供給され且つ前記第1の液体に溶け合わない第2の液体中に分散させるようにした。この際、例えば前記透明板を通して、少なくとも一部の流体流路のエマルション製造過程を光学的に観察しつつエマルションの製造を行えば、エマルションの製造の制御を適切に行える。

【0010】

【発明の実施の形態】以下に本発明の実施の形態を添付図面に基いて説明する。図1は本発明に係る積層マイクロチャネルレイ装置の基本的構成を示す概要図、図2は基板の一例図、図3は積層した基板を収容するホルダの構成例図、図4は土手部に形成される溝の各種構成例図である。

【0011】図1に示すように、本発明に係る積層マイクロチャネルレイ装置1は、ホルダ2内に密着状態に積層される複数の基板3を備えており、ホルダ2の液体供給口2hから供給される液体を、基板3、3の密着面に形成される微細な流体流路を通して流通させることで、液体に含まれる細胞等の粒子を濾過・分級し、またはエマルションを製造するようにしている。

【0012】そして、密着して積層される基板3のうち、所定側の一番端の基板3が密着する部分は、ガラス板等の透明板4とされ、光学観察装置5によって流体流路の流れが直接観察できるようにされている。

【0013】前記基板3は、両面を光学研磨したシリコン単結晶に微細加工を施して、図2のような形態に形成されている。すなわち、基板3の表面側中央部には、略正方形の凹部6が形成されるとともに、基板の四辺の周縁部には窪み7が形成され、凹部6と窪み7の境界部には土手部8が形成されている。そしてこの土手部8の突出表面には、多数の微細な溝10が凹部6と窪み7を連

通させる方向に刻設され、更に凹部6内には、表面側から裏面側に向けて貫通する貫通孔11が穿設されている。

【0014】また基板3の裏面側は、基板3の表面側を密着させた際に、凹部6と窪み7と溝10を除いた土手部8の表面に密着するようにしており、溝10部分によって微細な流体流路が形成されるようにしている。この際、基板3の両面は光学研磨されているため、接触面は完全に密着し液体洩れない。

【0015】以上のような同一加工を施した基板3を多数枚準備し、各基板3の表面（加工面）を他の基板3の裏面に密着させて重ねるとともに、これをホルダ2内に収容し、一番端の基板3の表面を透明板4に密着させれば、図1に示すような積層マイクロチャネルレイ装置1の基本的構成が完成する。そしてこのホルダ2の液体供給口2hから液体を供給すれば、各基板3の貫通孔11を通して各凹部6内に液体が流れ、それぞれの微細な流体流路を通して液体が凹部6外に流通する。そして光学観察装置5によって、最も端部側の微細な流体流路の流れを観察するが、各基板3の微細な流体流路は並列的な構造に構成されているため、観察する流体流路は、全体の流体流路の流れを代表したものになる。

【0016】次に、図3に基づき、具体的なホルダ2Aの構成例についてより詳細に説明する。このホルダ2Aは、積層した基板3の径より大きい内径部を備えた筒体12と、透明板13を収容可能な下キャップ14と、積層した基板3を透明板13に向けて押圧するブロック体15と、このブロック体15を筒体12に固定する上キャップ16を備えており、筒体12の下面には、透明板13に当接するリング17が設けられるとともに、ブロック体15の下面及び外周面には、基板3に当接するリング18と、筒体12の内径部に当接するリング19が設けられている。

【0017】そして、下キャップ14と筒体12の間に透明板13を挟み込んで固定し、筒体12の内部に表面側を下向きにした基板3を積重ねるとともに、最上段の基板3の上方からブロック体15を挿入し、最下段の基板3を透明板13に向けて圧着状態にして上キャップ16を被せ固定するようにしている。この際、筒体12下面のリング17は透明板13に密着して同部をシールするとともに、各基板3の表面側と裏面側は密着状態となり、またブロック体15下面のリング18は最上段の基板3の裏面側に密着し、ブロック体15と筒体12の間はリング19でシールされる。

【0018】この際、筒体12とブロック体15の間のシールは、筒体12の内周面であるため、基板3の積み上げ段数に変化してリング19の位置が変化してもシール状態が変化した、またブロック体15に設けたノックピン20を筒体12のノック孔21に係合させるようにしているため、上キャップ16を回転させてもブロック

体15が連れ回りするようなことがない。

【0019】次に、基板3の加工方法等の細部について説明する。図2に示す基板3の四部6、窪み7、溝10は、フォトリソグラフィ及びエッチングの技法を用いて加工することができる。また貫通孔11は、金属マスクを用いたサンドブラスト法で加工することができる。そしてこのような加工方法によって、同一加工を施した基板3を多数枚成形することができる。

【0020】ここで、溝10の形状は、例えば図4

(A)に示すように、断面V型溝をストレートに刻設したもの、また図4(B)に示すように、入口と出口部分を広げた形状のもの、更に図4(C)に示すように断面逆台形状の溝形状にしたもの等種々の形状に加工できる。また異方性ウェットエッチングで作製される断面V型または逆台形状の溝に加えて、異方性ドライエッチングを用いて断面矩形の溝を作製することも可能である。更に、帯状のフレキシブルな基板を連続加工し、それを切断して用いることや、ロール状に巻いて積層構造にすることもできる。

【0021】ところで、以上のような図2の基板3は、流体の流れのすべてが微細流路に到達する方式、いわゆるデッドエンドフロー方式と呼ばれる方式であるが、図5に示すようないわゆるクロスフロー方式を採用した基板3Aにすることも可能である。すなわち、この基板3Aの貫通孔11から送り込まれた液体は、主流の一部から分岐する分岐流が微細流路を通過する流れとなり、主流と分岐流がクロスするためクロスフロー方式と呼ばれる。

【0022】そして、デッドエンドフロー方式およびクロスフロー方式のどちらにおいても、例えば図6に示すように、微細流路数を数多く備えた基板3Bを成形することができる。すなわち、1つの基板で微細流路数を増やすためには、溝10が形成される土手部8の長さを長くする必要があるため、土手部8を蛇行させるように折返して長さを長くしている。そしてこのような基板3Bを積層すれば、微細流路数を一層増やすことができる。

【0023】次に、以上のような積層マイクロチャネル装置を使用した時の流量増加の実験結果について図7に基づき説明する。ここで図7は、横軸に基板数(枚)、縦軸に流量( $\mu\text{l}/\text{sec}$ )を表わしており、1つの基板に、等価径6マイクロメータ、長さ100マイクロメータの微細流路が2600本並列に形成されるものを使用し、2.0cm水柱の圧力差で、生理食塩水の流量を測定したものである。この結果から、全流量は、単純に枚数に比例して増減することが確認された。

【0024】ところで図8は、以上のような積層マイクロチャネル装置1を使用して濾過・分岐を行うようにしたシステムの一例である。このシステムは、積層マイクロチャネル装置1の液体供給口に接続される粒子浮遊液容器23と、二つの出口に各電磁弁2

4、25を介して接続される濾過液容器26及び液体容器27を備えており、積層マイクロチャネル装置1の近傍には、微細流路の液体流れを観察する顕微鏡28、テレビカメラ29、テレビモニター30が設けられている。

【0025】そして濾過液容器26側の電磁弁24は三方弁とされ、この電磁弁24の下流には、更に微細流路の径の小さい積層マイクロチャネル装置1を主体とする同様なシステムが接続されている。尚、液体容器27内には、粒子浮遊液の粒子浮遊に用いられる液体を貯留している。

【0026】このようなシステムにおいて、電磁弁24を開いて積層マイクロチャネル装置1と濾過液容器26を連通させれば、粒子浮遊液容器23内の粒子浮遊液は、濾過液容器26内の液面との差圧によって自重で微細流路を流動し、濾過が行われる。この時、粒子浮遊液容器23内を加圧するか、または濾過液容器26内を負圧にすれば、その分だけ差圧が増大する。

【0027】また濾過液容器26側の電磁弁24を閉じて、液体容器27側の電磁弁25を開き、液体容器27内を加圧すれば、積層マイクロチャネル装置1に逆圧がかかって微細流路に詰った物と付着した物を取り除くことができる。そしてこのような微細流路の流れは、顕微鏡28、テレビカメラ29、テレビモニター30等で観察することができ、適切な制御等が可能である。

【0028】尚、濾過液容器26側の電磁弁24を切換えて、濾過液を更に下流の積層マイクロチャネル装置1に送り込むようにすれば、更に濾過を進めることができる。またそれによって分岐も可能である。

【0029】次に、図9は積層マイクロチャネル装置1を、エマルジョン製造のシステムに適用するようにした一例である。このシステムは、お互いに溶け合わない第2の液体中に第1の液体を微細粒子として分散させるためのものであり、積層した基板3を収容するホルダ31の第2液体供給口32から第2の液体を供給するとともに、第1液体供給口33から第1の液体を加圧状態で送り込み、微細流路を通して第1の液体を一定の粒径の微細粒子にして第2の液体中に分散させるようにしたものである。

【0030】この場合も、透明板34を通して顕微鏡35等の光学機器で観察しながら行うことができる。

【0031】

【発明の効果】以上のように本発明に係る積層マイクロチャネル装置1は、複数の基板の向きを揃えて密着状に積重ね、密着面に多数の微細な液体流路を形成するようにしたため、微細流路の形状及びサイズの均一性を保持しつつ微細流路の数を大幅に増やすことができる。

また、液体供給口に連通する手段として、内部内に穿設される貫通孔によって構成し、複数の基板を密着させて積重ねた際、各基板の間部同士が貫通孔によって連通状

態となって液体供給口に連通するようにすれば、シンプルな形態にすることができる。

【0032】また、基板として、シリコン単結晶にて形成すれば、本発明を最も容易に実施することができ、更に、複数の基板のうち、所定側の一番端の基板の表面側が密着する部分を透明板にすれば、透明板を通して微細流路の流れを直接観察することができ、適切な処置がとれる。

【0033】また本発明に係る濾過・分級方法として、上記のような積層マイクロチャネルアレイ装置を用いて、流体流路に粒子浮遊液を流通させて粒子の分別を行うようにすれば、粒子のサイズ、形状を均一に濾過・分別することができる。この際、少なくとも一部の流体流路の分別過程を光学的に観察しつつ濾過・分級を行えば、濾過・分級の制御を適切に行える。

【0034】更に本発明に係るエマルションの製造方法として、上記のような積層マイクロチャネルアレイ装置を用いて、流体流路を通して第1の液体を凹部内から凹部外に送り出し、凹部外に供給され且つ前記第1の液体に溶け合わない第2の液体中に分散させれば、粒径、形状等が均一で良質なエマルションを製造することができ

＊き、この際、少なくとも一部の流体流路のエマルション製造過程を光学的に観察しつつエマルションの製造を行えば、エマルションの製造の制御を適切に行える。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明に係る積層マイクロチャネルアレイ装置の基本的構成を示す概観図

【図2】基板の一例図

【図3】積層した基板を収容するホルダの構成例図

【図4】土手部に形成される溝の各種構成例図

10 【図5】基板の微細流路をクロスフロー方式にする場合の構成例図

【図6】1つの基板の微細流路を増やす場合の構成例図

【図7】基板の積層に伴う流量変化を実験したデータ図

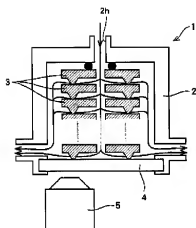
【図8】積層マイクロチャネルアレイ装置を用いた濾過・分級システムの構成例図

【図9】積層マイクロチャネルアレイ装置を用いたエマルション製造システムの構成例図

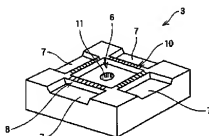
【符号の説明】

1…積層マイクロチャネルアレイ装置、2h…液体供給口、3…基板、4…透明板、5…光学観察装置、6…凹部、8…土手部、10…溝、11…貫通孔。

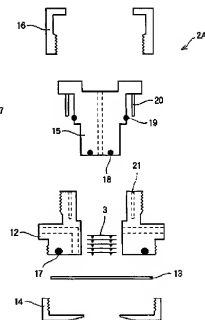
【図1】



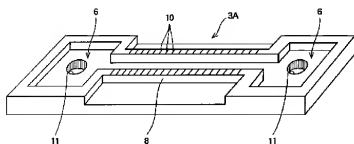
【図2】



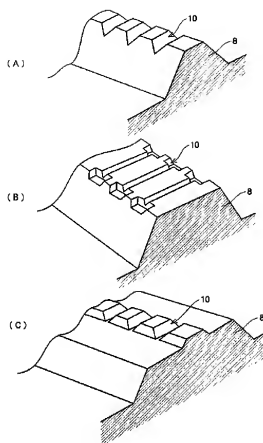
【図3】



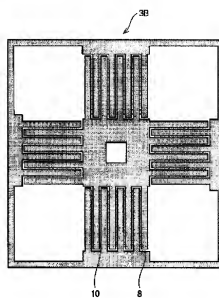
【図5】



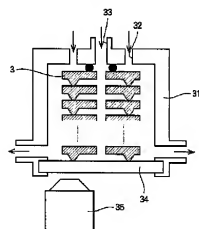
【図4】



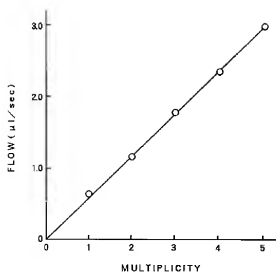
【図6】



【図9】



【図7】



【図8】

